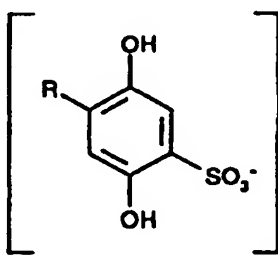


PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/185		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/37647
			(43) Date de publication internationale: 16 octobre 1997 (16.10.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP97/01709 (22) Date de dépôt international: 3 avril 1997 (03.04.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/04182 3 avril 1996 (03.04.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelone (ES). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): ESTEVE-SOLER, José [ES/ES]; Alta de Gironella, 58-62, E-08017 Barcelone (ES). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	
(54) Title: UTILISATION DES DERIVES 2,5-DIHYDROXYBENZENESULFONIQUES POUR LA FABRICATION DE MEDICAMENTS DESTINES A LA NORMALISATION DE LA FONCTION ENDOTHELIALE, POUR LE TRAITEMENT DE LA DYSFONCTION SEXUELLE ET DES COMPLICATIONS VASCULAIRES DU DIABETE, AINSI QUE DES TROUBLES VASCULAIRES D'ORIGINE ENDOTHELIALE (54) Titre: UTILISATION DES DERIVES 2,5-DIHYDROXYBENZENESULFONIQUES POUR LA FABRICATION DE MEDICAMENTS DESTINES A LA NORMALISATION DE LA FONCTION ENDOTHELIALE, POUR LE TRAITEMENT DE LA DYSFONCTION SEXUELLE ET DES COMPLICATIONS VASCULAIRES DU DIABETE, AINSI QUE DES TROUBLES VASCULAIRES D'ORIGINE ENDOTHELIALE (57) Abstract <p>The use of 2,5-dihydroxybenzenesulphonic derivatives of general formula (I), wherein R is H or SO₃⁻, B is Ca⁺⁺ or H₂N(C₂H₅)₂, n is 1 or 2, and m is 1 or 2, in the manufacture of drugs for normalising the endothelial function and treating sexual dysfunctions, the vascular complications of diabetes and vascular disorders of endothelial origin, is disclosed.</p>			
(57) Abrégé <p>Utilisation des dérivés de 2,5-dihydroxybenzènesulfoniques de formule générale (I), dans laquelle: R représente H ou SO₃⁻; B représente Ca⁺⁺ ou H₂N(C₂H₅)₂; n représente 1 ou 2; m représente 1 ou 2, pour la fabrication de médicaments destinés à la normalisation de la fonction endothéliale, au traitement de la dysfonction sexuelle, des complications vasculaires du diabète et des troubles vasculaires d'origine endothéliale.</p>		 <p style="text-align: right;">• Bm (I)</p>	

BEST AVAILABLE COPY

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

"Utilisation des dérivés 2,5-dihydroxybenzènesulfoniques pour la fabrication de médicaments destinés à la normalisation de la fonction endothéliale, pour le traitement de la dysfonction sexuelle et des complications vasculaires du diabète, ainsi que des troubles vasculaires d'origine endothéliale"

5

La présente invention concerne l'utilisation des dérivés des acides dihydroxybenzènesulfoniques ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés à la normalisation de la fonction endothéliale, au traitement de la dysfonction sexuelle, des complications vasculaires du diabète et des troubles vasculaires d'origine endothéliale.

10

Des études récentes ont démontré que le Dobésilate de calcium, l'Ethamsylate et le Persilate exercent des effets au niveau de l'Endothélium dans le sens de faciliter le relâchement vasculaire endothélium-dépendant. Cet effet s'observe tant chez les animaux normaux comme chez ceux à qui on a produit expérimentalement un vieillissement vasculaire moyennant l'administration de doses élevées de vitamine D₂. Cette activité du Dobésilate de calcium, de l'Ethamsylate et du Persilate peut se traduire chez l'homme par des effets d'utilité thérapeutique. En particulier, on a démontré que l'érection du pénis est modulée par l'oxyde nitrique produit au niveau endothélial (A.L. Burnett et al., Science, 1992, 257: 401-403 ; J. Rajfer et al., N. Engl. J. Med., 1992, 326: 90-94 ; Editorial, Lancet, 1992, 340: 882-883) et que dans les circonstances où la fonction endothéliale est altérée, comme dans les hyperlipidémies (K. Kugiyama et al., Nature, 1990, 344: 160-162), la correction de l'altération normalise la fonction érectile, mesurée avec précision pendant le sommeil nocturne (J.-B. Kostis et al., J. Clin. Pharmacol., 1994, 34: 989-996 ; R.C. Rosen, "The Pharmacology of Sexual Function and Dysfunction", J. Bancroft ed. Elsevier Sc., 1995, pages 277-287). La normalisation de la fonction endothéliale obtenue avec le Dobésilate de calcium, l'Ethamsylate et le Persilate peut représenter une approche thérapeutique totalement nouvelle au problème de l'impuissance (I. Saenz de Tejada et al., N. Engl. J. Med., 1989, 320: 1025-1030) tant chez les patients avec des troubles vasculaires de causes diverses (diabète, artério-sclérose, etc)

25
30

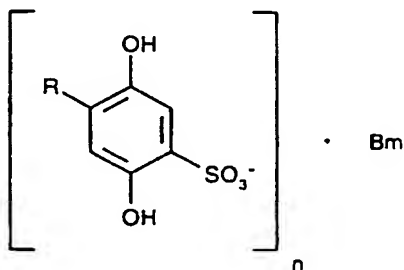
comme chez les patients où on ne peut détecter qu'un trouble fonctionnel.

D'autre part, l'effet normalisateur de la fonction Endothéliale peut offrir également des opportunités thérapeutiques dans des processus de spasmes vasculaires, dans les complications du diabète (W. Durante et al., Br. J. Pharmacol., 1988, 94 : 463-468) et dans tous les troubles, l'éjaculation précoce incluse (E. M. Hull et al., Neuropharmacology, 1994, 33 : 1499-1504), où un déficit de formation de l'oxyde nitrique pour l'endothélium vasculaire apparaît évident.

10

Les composés préconisés dans le cadre de la présente invention répondent à la formule générale I :

15



20

dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène (H) ou un groupement sulfonique (SO₃⁻)
- B représente un atome de calcium (Ca⁺⁺) ou un groupement diéthylamine [H₂N⁺ (C₂H₅)₂]
- n représente 1 ou 2
- m représente 1 ou 2

30

Les composés des exemples que l'on indique ci-après se préparent d'après des procédés décrits antérieurement :

Exemple 1 :

2,5-Dihydroxybenzène sulfonate de calcium (Dobésilate de calcium).
"The Merck Index", 11th edition, Merck & Co., Rahway, N.J., USA, 1989.

5 **Exemple 2 :**

2,5-Dihydroxybenzène sulfonate de diéthylamine (Ethamsilate). "The
Merck Index", 11th edition, Merck & Co., R Rahway, N.J., USA, 1989.

Exemple 3 :

10 2,5-Dihydroxybenzène- 1,4-disulfonate de bis (diéthylamine)
(Persilate de bis (diéthylamine). Brevet français FR 73/17709
(numéro de publication 2.201.888)

Pour étudier l'effet normalisateur de la fonction endothéliale des
15 produits objet de la présente invention, on a réalisé différentes études "in
vitro" et "in vivo". On décrit ci-après les résultats obtenus, à titre d'exemple
non limitatif, avec un des produits objet de la présente invention, le
Dobésilate de calcium, en démontrant qu'il possède une activité relâchante
dépendant de l'Endothélium.

20

Les études ont été réalisées en utilisant les aortes isolées de lapins
mâles, d'après les techniques décrites par A. Quintana et al. (Europ. J.
Pharmacol, 1978, 53: 113-116) et par le groupe de l'Université d'Edimburg
(Pharmacological Experiments on Isolated Preparations, Edimburg,

Livingstone, 1970). Les aortes isolées sans l'Endothélium se préparent d'après la technique décrite par R. Furchgott et al. (J. Cardiol. Pharmacol., 1984, 6: S336-S343).

5 A.- ETUDES "IN VITRO"

1) Effet sur la contraction de l'aorte, maintenu par 10^{-6} M de noradrénaline.

10 Le Dobésilate de calcium relâche la contraction de noradrénaline de façon dépendante de la concentration (entre 10^{-4} M et 10^{-11} M). Le relâchement maximum a été de 70 %.

2) Effet sur la tension basale dans les artères aortes avec et sans Endothélium (tension basale = 2 grammes).

15 Le Dobésilate de calcium à des concentrations entre 10^{-8} M et 10^{-4} , relâche de façon dépendante de la dose les aortes soumises à une tension basale de 2 grammes. Le relâchement maximum a été de 44 % pour les artères avec de l'Endothélium et de 48 % pour les artères sans Endothélium.

20

3) Effet sur la courbe concentration-effet de noradrénaline.

25 Dans des artères avec l'Endothélium intact, le Dobésilate de calcium à la concentration de 10^{-6} M, inhibe un 44 % la contraction obtenue avec 10^{-4} M de noradrénaline. Par contre, avec des artères sans Endothélium, il n'y a aucune modification de la courbe.

B.- ETUDES "IN VIVO"

On a étudié l'effet protecteur de l'Endothélium par le Dobésilate de calcium chez le lapin.

5

Pour cela on endommage l'Endothélium artériel chez les lapins par un traitement journalier avec une surdose de vitamine D₂ et on travaille avec trois groupes d'animaux :

10

O- Contrôle

I - Hypervitaminose D₂II - Hypervitaminose D₂ + Dobésilate de calcium 50 mg/kg/jour.

15

On effectue les études avec les artères provenant des lapins traités en mesurant l'effet sur la contraction de l'aorte maintenu par 10⁻⁶ M de noradrénaline.

20

Le Dobésilate de calcium (entre 10⁻¹¹ M et 10⁻⁵ M) relâche de façon dose-dépendante la contraction due à la noradrénaline. Le relâchement moindre correspond au groupe d'hypervitaminose D₂ (groupe I) alors que le relâchement maximum s'obtient avec les aortes du groupe traité avec le Dobésilate de calcium (groupe II).

Le relâchement maximum obtenu pour chaque groupe a été le suivant :

Groupe O (contrôle) : 69 %

5 Groupe I (hypervitaminose D₂ : 52 %M

Groupe II (hypervitaminose D₂ + Dobésilate de Calcium) : 100 %

10 Les résultats obtenus démontrent que le Dobésilate de calcium agit en potentialisant la synthèse et/ou la libération ou bien en diminuant la destruction d'un facteur relâchant qui dépend de l'Endothélium vasculaire et qui est probablement libéré par la noradrénaline à travers son action sur les réceptions α_2 adrénergiques.

15 En thérapeutique humaine, la dose d'administration est bien sûr fonction de la gravité de affection à traiter. Elle sera généralement comprise entre environ 0,5 et environ 2g/jour. Les dérivés de l'invention seront, par exemple, administrés sous forme de gélules ou de comprimés. On indiquera ci-après, à titre d'exemples, deux formes galéniques particulières.

20 Exemple de formule par gélule :

Dobésilate de calcium	0,500 g
Cellulose	0,023 g
Estéarate de magnésium	0,007 g
Dioxyde de silice colloïdale	0,005 g
	<hr/>
	0,535 g

Exemple de formule par comprimé :

	Dobésilate de calcium	0,2500 g
	Amidon de maïs	0,0650 g
	Lactose	0,0520 g
5	Povidone K-30	0,0175 g
	Acide citrique monohydrate	0,0125 g
	Estéarate de magnésium	0,0020 g
	Bisulfite de sodium	0,0010 g
		—
10		0,4000 g

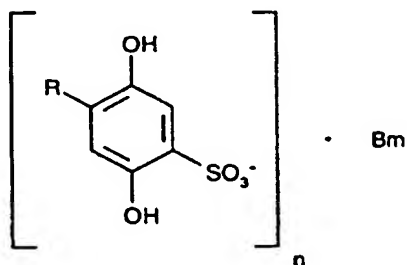
Compte tenu des intéressantes propriétés pharmacologiques attachées aux composés de formule générale I, la présente invention s'étend à l'application de ces composés à titre de médicaments, aux compositions pharmaceutiques les contenant et à leur utilisation pour la fabrication de médicaments destinés à la normalisation de la fonction endothéliale, au traitement de la dysfonction sexuelle, des complications vasculaires du diabète et des troubles vasculaires d'origine endothéliale.

REVENDICATIONS

1. Utilisation des dérivés de 2,5-dihydroxybenzènesulfoniques de formule générale I :

5

10



dans laquelle :

15

R représente H ou SO_3^-

B représente Ca^{++} ou $\text{H}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

n représente 1 ou 2

m représente 1 ou 2

20

pour la fabrication de médicaments destinés à la normalisation de la fonction endothéliale, au traitement de la dysfonction sexuelle, des complications vasculaires du diabète et des troubles vasculaires d'origine endothéliale.

25

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de formule générale I est le 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de calcium [DOBÉSILATE DE CALCIUM].
- 5 3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de formule générale I est le 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de diéthylamine [ETHAMSYLATE].
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé
10 de formule générale I est le 2,5 dihydroxybenzène-1,4-disulfonate de bis (diéthylamine) [PERSILATE].

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/01709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/185

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANN. PHARM. FR., vol. 30, no. 6, 1972, P3D016, pages 415-427, XP002022833 THOMAS, J. ET AL.: "Action du dobésilate de Calcium sur la résistance et la perméabilité capillaires et sur le temps de saignement et l'adhésivité plaquettaire modifiés par le dextran." see the whole document ---	1-3
X	THÉRAPIE, vol. 24, 1969, pages 429-450, XP000615214 HUGUET ET AL.: "Action d'un hémostatique, la cyclonamine, sur la perméabilité et la résistance capillaires. Etude complémentaire." see the whole document ---	1,3
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 1997

Date of mailing of the international search report

08. 08. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/01709

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ARZNEIM. FORSCH., vol. 31, no. 6, 1981, P3D16, pages 962-965, XP002022724 SIM ET AL.: "The Evaluation of the Effects of the Venous Tonic 263-E on Capillary permeability in the Rabbit after Administration by Intradermal and Intravenous Routes" see the whole document ---</p>	1,4
X	<p>ARZNEIM. FORSCH., vol. 27, no. 5, 1977, pages 1073-1076, XP000615253 HLADOVEC: "Vasotropic Drugs - a Survey Based on a Unifying Concept of their Mechanism of Action" see the whole document ---</p>	1,2
X	<p>INNERE MEDIZIN , vol. 48, 1993, pages 140-149, XP000615251 STANDL: "Diabetische Mikroangiopathie" see the whole document ---</p>	1,2
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 1, 5 January 1976 Columbus, Ohio, US; abstract no. 310k, MATHIEU ET AL.: "Effect of quinones and phenos on noradrenalinic hypertension in the rat." page 34; column 1; XP002022852 see abstract & BULL. SOC. R. SCI. LIÈGE, vol. 44, no. 3-4, 1975, pages 293-296, MATHIEU: "Effect of quinones and phenols on noradrenalinic hypertension in the rat." ---</p>	1,3
A	<p>DE 23 23 723 A (ESTEVE LABOR DR) 29 November 1973 see the whole document -----</p>	1,3
A	<p>DE 23 23 723 A (ESTEVE LABOR DR) 29 November 1973 see the whole document -----</p>	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/01709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2323723 A	29-11-73	CH 558340 A	31-01-75
		CH 550148 A	14-06-74
		AR 204506 A	12-02-76
		CA 1024146 A	10-01-78
		CS 194162 B	30-11-79
		FR 2201888 A	03-05-74
		GB 1419995 A	07-01-76
		JP 1127134 C	14-12-82
		JP 49041518 A	18-04-74
		JP 57016982 B	08-04-82
		NL 7306734 A,C	20-11-73
		SE 416729 B	02-02-81
		US 3947448 A	30-03-76
		US 4038390 A	26-07-77
		AU 5546773 A	14-11-74
		BE 799487 A	14-11-73
		JP 1232632 C	26-09-84
		JP 57098251 A	18-06-82
		JP 59005579 B	06-02-84
		ZA 7303134 A	24-04-74

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/EP 97/01709

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/185

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ANN. PHARM. FR., vol. 30, no. 6, 1972, P3D016, pages 415-427, XP002022833 THOMAS, J. ET AL.: "Action du dobésilate de Calcium sur la résistance et la perméabilité capillaires et sur le temps de saignement et l'adhésivité plaquettaire modifiés par le dextran." voir le document en entier ---	1-3
X	THÉRAPIE, vol. 24, 1969, pages 429-450, XP000615214 HUGUET ET AL.: "Action d'un hémostatique, la cyclonamine, sur la perméabilité et la résistance capillaires. Etude complémentaire." voir le document en entier ---	1,3
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

'Z' document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 Juillet 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08. 08. 97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

A. Jakobs

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/EP 97/01709

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>ARZNEIM. FORSCH., vol. 31, no. 6, 1981, P3D16, pages 962-965, XP002022724 SIM ET AL.: "The Evaluation of the Effects of the Venous Tonic 263-E on Capillary permeability in the Rabbit after Administration by Intradermal and Intravenous Routes" voir le document en entier ---</p>	1,4
X	<p>ARZNEIM. FORSCH., vol. 27, no. 5, 1977, pages 1073-1076, XP000615253 HLADOVEC: "Vasotropic Drugs - a Survey Based on a Unifying Concept of their Mechanism of Action" voir le document en entier ---</p>	1,2
X	<p>INNERE MEDIZIN , vol. 48, 1993, pages 140-149, XP000615251 STANDL: "Diabetische Mikroangiopathie" voir le document en entier ---</p>	1,2
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 1, 5 Janvier 1976 Columbus, Ohio, US; abstract no. 310k, MATHIEU ET AL.: "Effect of quinones and phenos on noradrenalinic hypertension in the rat." page 34; colonne 1; XP002022852 voir abrégé & BULL. SOC. R. SCI. LIÈGE, vol. 44, no. 3-4, 1975, pages 293-296, MATHIEU: "Effect of quinones and phenols on noradrenalinic hypertension in the rat." ---</p>	1,3
A	<p>DE 23 23 723 A (ESTEVE LABOR DR) 29 Novembre 1973 voir le document en entier -----</p>	1-4

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/EP 97/01709

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 2323723 A	29-11-73	CH 558340 A	31-01-75
		CH 550148 A	14-06-74
		AR 204506 A	12-02-76
		CA 1024146 A	10-01-78
		CS 194162 B	30-11-79
		FR 2201888 A	03-05-74
		GB 1419995 A	07-01-76
		JP 1127134 C	14-12-82
		JP 49041518 A	18-04-74
		JP 57016982 B	08-04-82
		NL 7306734 A,C	20-11-73
		SE 416729 B	02-02-81
		US 3947448 A	30-03-76
		US 4038390 A	26-07-77
		AU 5546773 A	14-11-74
		BE 799487 A	14-11-73
		JP 1232632 C	26-09-84
		JP 57098251 A	18-06-82
		JP 59005579 B	06-02-84
		ZA 7303134 A	24-04-74

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.